

KFK-390

# KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE

Januar 1966

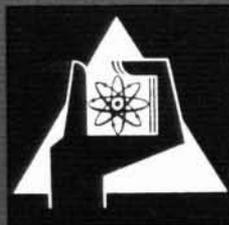
KFK 390

Institut für Strahlenbiologie

Medikamente gegen Vergiftungen mit radioaktiven Substanzen

*(Zusatz)*  
A. Catsch

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH  
in der Helmholtz-Gemeinschaft  
Hauptabteilung Bibliothek und Medien



GESELLSCHAFT FÜR KERNFORSCHUNG M. B. H.

KARLSRUHE



## Medikamente gegen Vergiftungen mit radioaktiven Substanzen\*

A. CATSCH

Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Mai 1965)

*Summary.* Treatment of radioactive poisoning by chelating agents is surveyed. Emphasis is placed on the use of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) which may be regarded as the compound of choice so far as lanthanides, yttrium, thorium, uranium, plutonium, and other transuranic elements are involved.

Usually, DTPA is administered as calcium-chelate. Its toxic side effects which may arise from prolonged treatment are thought to be due to the chelation of essential trace metals. The zinc-chelate of DTPA has a markedly reduced toxicity whereas its efficacy in removing internally deposited radionuclides is found to be insignificantly diminished as compared with Ca-DTPA. The possible therapeutic use of Zn-DTPA is discussed.

Radiocaesium, a potentially hazardous radionuclide, is not influenced by chelating agents. A marked diminution of its body burden, however, can be achieved by oral administration of Prussian Blue. This non-toxic compound binds radiocaesium excreted into the gut and thus abolishes its enteral reabsorption.

Der Umgang mit radioaktiven Präparaten ist mit einem gewissen Risiko verbunden: Radioaktivität kann infolge unvorhersehbarer Zwischenfälle oder Unachtsamkeit in den Körper gelangen, beispielsweise durch Kontamination von Verletzungen oder durch Inhalation, und zu Strahlenschäden führen. Daß es sich hierbei um ein (trotz rigoroser Schutzvorschriften und -maßnahmen) reelles und nicht zu unterschätzendes Risiko handelt, sei durch ein einziges Beispiel belegt: In einer Anlage, die sich mit der Herstellung und Verarbeitung von Plutonium befaßt, belief sich die Zahl der im Zeitraum 1958 bis 1964 erfaßten Wundkontaminationen auf 420, von denen 95 chirurgisch behandelt werden mußten, d.h. eine Entfernung des mit  $^{239}\text{Pu}$  kontaminierten Gewebes vorgenommen wurde (GUZAK 1964).

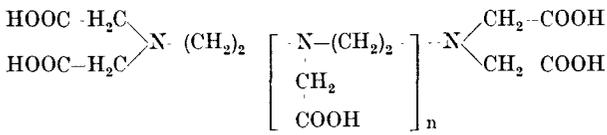
Der Entwicklung und Erprobung von Medikamenten, welche die Ausscheidung inkorporierter Radionuclide aus dem Körper zu intensivieren instande sind, kommt somit eine große praktische Bedeutung zu. Während allen Versuchen, eine „Dekorporation“ von Radionucliden durch Beeinflussung physiologischer Funktionen — etwa durch Verabreichung bestimmter Hormone, Vitamine oder harntreibender Medikamente — zu erreichen, ein praktisch ins Gewicht fallender Erfolg versagt blieb, erwiesen sich chemische und physikochemische Gesichtspunkte und insbesondere die konsequente Übernahme der Erkenntnisse der modernen Koordinations-Chemie als überaus fruchtbar (vgl. CATSCH 1961, 1964a, SCHUBERT 1955). Es handelt sich um die Verwendung bestimmter — als Chelatbildner bezeichneter — orga-

nischer Verbindungen, die mit Metallionen stabile Koordinationsverbindungen eingehen und unter bestimmten Voraussetzungen in der Lage sind, die für die Ablagerung von Radiometallen im Körper verantwortlichen Reaktionen zu verhindern bzw. rückgängig zu machen.

Durch die Untersuchungen von BELKNAP (1952), CATSCH, PANY und TREGUBENKO (1951), FOREMAN und HAMILTON (1951) wurde das Interesse zunächst auf die Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA) gelenkt. Es ergab sich jedoch bald und ungeachtet der eindeutigen Wirksamkeit dieser Verbindung, daß wir erst am Anfang einer Entwicklung standen, und daß es grundsätzlich möglich sein sollte, Medikamente mit einer wesentlich höheren Effektivität zu entwickeln. Theoretische Überlegungen, die den Wirkungsmechanismus von Chelatbildnern und die hierbei wesentlichen Faktoren betreffen (HELLER und CATSCH 1959), und darauf basierende systematische Untersuchungen an Versuchstieren (Ratten) bestätigten diese Erwartung in vollem Umfang (vgl. zusammenfassende Darstellung bei CATSCH 1964a): Die in der Tabelle zusammengestellten Daten zeigen, daß die Wirksamkeit der ÄDTA durch einige verwandte Polyaminosäuren, insbesondere die Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) erheblich übertroffen wird. Eine für unsere Fragestellung besonders günstige Eigenschaft der DTPA ist ihre Unspezifität, d.h. die Fähigkeit, eine Vielzahl von Metallionen stabil zu binden, darunter auch die praktisch wichtigen Lanthanide, Yttrium, Thorium, Uran, Plutonium und andere Transurane. Es sei auch erwähnt, daß DTPA bereits in mehreren Fällen einer  $^{239}\text{Pu}$ -Inkorporation beim Menschen mit sehr guten Resultaten verwendet wurde (NORWOOD 1962, 1963). Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 1 wiedergegeben.

\* Nach einem Vortrag vor dem Aufsichtsrat der Gesellschaft für Kernforschung m.b.H. am 13. 7. 1964.

Tabelle. *Einfluß von Chelatbildnern auf die Ablagerung einiger Radionuclide in Organen der Ratte. Der Radionuclidgehalt ist in % der Aktivität bei unbehandelten Kontrolltieren ausgedrückt* (Nach Versuchen von CATSCH u. Mitarb.; vgl. CATSCH 1964a)



n = 0: Äthylendiamintetraessigsäure (ÄDTA)  
 n = 1: Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA)  
 n = 2: Triäthyltetraaminhexaessigsäure (TTHA)

Radio-nuclid	% der Kontrolle					
	Leber			Skelett		
	ÄDTA	DTPA	TTHA	ÄDTA	DTPA	TTHA
<sup>91</sup> Y	75	36	42	45	6	4
<sup>144</sup> Ce	30	1	2	112	8	6
<sup>234</sup> Th	61	13	8	67	13	8

Da es aus koordinations-chemischen Gründen äußerst unwahrscheinlich ist, daß die Wirksamkeit der DTPA im Falle der oben angeführten Metallionen durch die anderer Chelatbildner übertroffen werden kann, darf sie als Mittel der Wahl angesehen werden. Diese Feststellung bedeutet jedoch nicht, daß damit alle, mit der therapeutischen Anwendung von DTPA zusammenhängenden Fragen geklärt sind und daß DTPA bei anderen als den oben angeführten Radionucliden wirksam ist; im folgenden soll über einige neuere Ergebnisse berichtet werden, die unter Umständen erfolversprechende Ansatzpunkte für die weitere Entwicklung dieser Forschungsrichtung darstellen könnten.

Um im Falle einer Inkorporation, die schon längere Zeit zurückliegt, mit DTPA größere und auch praktisch ins Gewicht fallende Radionuclidmengen mobilisieren zu können, ist eine über längere Zeitspannen ausgedehnte Verabreichung des Medikaments erforderlich. Sowohl Dauer als auch Höhe der Dosierung der DTPA unterliegen jedoch — wie bei fast allen wirksamen Medikamenten — insofern einer gewissen Beschränkung, als hierbei die Möglichkeit unerwünschter toxischer Nebenerscheinungen, bei denen es sich in erster Linie um eine Schädigung der Nieren handelt, zu berücksichtigen ist. Dem Versuch, den therapeutischen Index der DTPA, d.h. das Verhältnis der toxischen zur therapeutischen Dosis, auf diesem oder jenem Wege zu erhöhen, kommt somit eine erhebliche Bedeutung zu. Dies setzt aber andererseits natürlich die Kenntnis der Ursache(n) der Toxizität voraus.

Es ist von vornherein naheliegend, die toxischen Nebenwirkungen der DTPA auf Reaktionen mit endogenen essentiellen Metallionen und eine dadurch bedingte Beeinträchtigung der Funktion von solchen Enzymen zurückzuführen, deren Aktivität von bestimmten Metallionen abhängt. Diese Annahmen konnten experimentell verifiziert werden; zunächst durch den Hinweis, daß DTPA ein bestimmtes Enzym der Niere, die Zn-haltige alkalische Phosphatase inaktiviert und daß das durch DTPA geschädigte Enzym durch Zn<sup>2+</sup> reaktiviert werden kann (NIGROVIĆ 1964). Eine andere Möglichkeit, die obige Arbeitshypothese zu prüfen, ergibt sich aus folgender Überlegung: Üblicherweise wird DTPA als Ca-Chelat verabreicht.

Da die Affinität der DTPA zu Zn<sup>2+</sup> und anderen Spurenmetallen erheblich größer ist als zu Ca<sup>2+</sup>, tritt im Organismus ein entsprechender Austausch von Metallionen auf, und es sollte für stabilere Metallchelate der DTPA konsequenterweise eine geringere Toxizität erwartet werden. Dies ist, wie Untersuchungen mit Zn-DTPA und Co(II)-DTPA zeigten, tatsächlich der Fall (CATSCH 1964b, CATSCH und VON WEDELSTAEDT 1965). Trägt man die bei wiederholter Verabreichung einem bestimmten toxischen Effekt (z.B. 50% Sterblichkeit) entsprechende Zahl der einzelnen Chelatdosen gegen die Höhe der Einzeldosis auf, so resultiert die in Abb. 2 wiedergegebene Abhängigkeit. Ohne hier näher auf Einzelheiten eingehen zu können, sei nur darauf hingewiesen, daß der steile Verlauf der Geraden dadurch bedingt ist, daß die durch den Chelatbildner gesetzten Schäden reversibler Art sind; andernfalls, d.h. bei vollständiger Kumulierung der Schäden, müßte die Abhängigkeit einen Koeffizienten  $k = -1$  aufweisen. Wie Abb. 2 zu entnehmen ist, sind offenbar zwei Vergleichsmöglichkeiten gegeben: a) Bei vor-

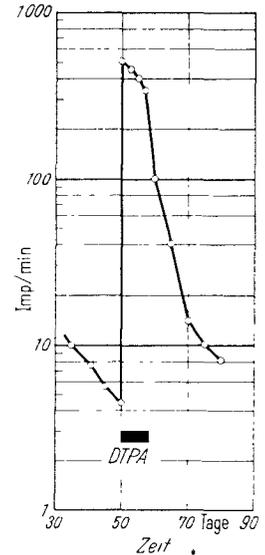


Abb. 1. Einfluß von DTPA auf die <sup>239</sup>Pu-Ausscheidung beim Menschen. Die Behandlung setzte am 50. Tag nach einer Wundkontamination ein. (Nach Daten von NORWOOD 1963)

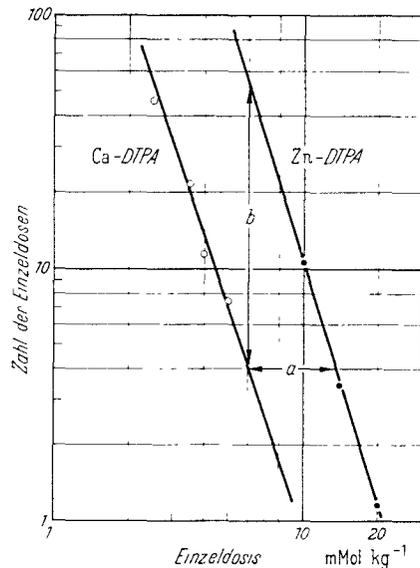


Abb. 2. Zahl der Einzeldosen von DTPA, die bei täglicher Verabreichung eine Sterblichkeit von 50% bei Mäusen hervorruft, in Abhängigkeit von der Höhe der Tagesdosis. (Nach Daten von CATSCH und V. WEDELSTAEDT 1965). Bezüglich der Vergleiche a und b siehe Text

Toxizität der Zn-DTPA eine 2 bis 3mal höhere Dosierung zu. b) Bei gleich hohen Einzeldosen dagegen kann ihre Zahl im Falle der Zn-DTPA auf rund das 15fache erhöht werden.

Es erhebt sich hier sofort die Frage nach der therapeutischen Wirksamkeit der Zn-DTPA. Sie ist, wie Untersuchungen an <sup>91</sup>Y und <sup>144</sup>Ce zeigten, nur

unwesentlich kleiner als die von Ca-DTPA (CATSCH, LÉ und CHAMBAULT 1964). Die aus diesen Befunden sich ergebende praktische Konsequenz liegt somit auf der Hand: Die nicht unwesentliche Erhöhung des therapeutischen Index im Falle der Zn-DTPA, insbesondere bei einer über längere Zeit fortzusetzenden Behandlung (vgl. Abb. 2, b), ermöglicht, einen höheren therapeutischen Effekt zu erreichen, zumindest aber das durch das Medikament selbst bedingte Risiko herabzusetzen. Eine endgültige Empfehlung der Zn-DTPA erfordert allerdings erst die Klärung der Frage, ob und in welchem Umfang das als Chelat zugeführte Zn vom Körper zurückgehalten wird und — in bejahendem Falle — ob die freigesetzte Zn-Menge vom toxikologischen Standpunkt als zulässig angesehen werden darf. Entsprechende Untersuchungen sind im Gange.

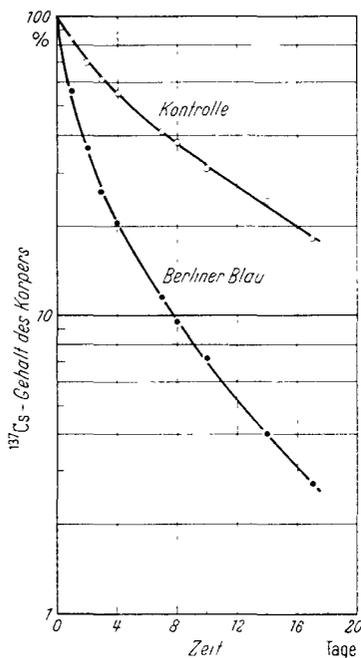


Abb. 3. Einfluß von Berliner Blau auf den <sup>137</sup>Cs-Gehalt im Körper der Ratte. Das Futter enthielt 1% Berliner Blau und wurde nach Injektion von <sup>137</sup>Cs bis zum 16. Tag verabfolgt. (Nach Daten von NIGROVIĆ 1965)

Da die Ionen der Alkalimetalle, wenn überhaupt, so nur äußerst instabile Koordinationsverbindungen eingehen, konnte eine Dekorporation von Radiocäsium durch Chelatbildner nicht erwartet und auch nicht nachgewiesen werden. Da andererseits die potentielle Gefährlichkeit des <sup>137</sup>Cs im Hinblick auf seine hohe Ausbeute bei der Kernspaltung, seine 100%ige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt und seine beim Menschen relativ große biologische Halbwertszeit (120 bis 180 Tage) nicht unterschätzt werden darf und da weiterhin andere Behandlungsmöglichkeiten der <sup>137</sup>Cs-Inkorporation nicht bekannt sind, hielten wir die Bearbeitung dieser Frage für vordringlich. Der Ansatzpunkt und die Fragestellung dieser Untersuchungsreihe (NIGROVIĆ 1963, 1965) wurden durch folgende Beobachtung gegeben: Die Ausscheidung von <sup>137</sup>Cs aus dem Körper erfolgt in erster Linie mit dem Urin; die mit den Faeces dagegen ist vernachlässigbar klein, obwohl die Sekretion des <sup>137</sup>Cs in den Dünndarm ein beträchtliches Ausmaß erreicht. Diese Diskrepanz läßt

offensichtlich nur die eine Deutung zu, daß nämlich der überwiegende Bruchteil des in den Darm ausgeschiedenen <sup>137</sup>Cs wieder rückresorbiert wird, daß gewissermaßen ein enteraler Zyklus vorliegt. Durch Einnahme von Substanzen, die <sup>137</sup>Cs im Darmtrakt durch Adsorption, Präzipitation oder Ionenaustausch binden, sollte es dementsprechend möglich sein, diesen enteralen Zyklus zu unterbrechen und den <sup>137</sup>Cs-Gehalt des Körpers herabzusetzen.

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich allerdings bald heraus, daß die Lösung dieser Aufgabe wesentlich schwieriger war, als anfänglich vermutet wurde. Eine Vielzahl von Reagentien, die — wie z. B. kationenaustauschende Harze — <sup>137</sup>Cs im Reagenzglas quantitativ binden, erwies sich im Tierversuch als absolut unwirksam, was sehr wahrscheinlich mit den relativ hohen Konzentrationen konkurrierender ein- und mehrwertiger Kationen im Darm zusammenhängt. Die einzige Ausnahme hiervon stellt das (allgemein als Berliner Blau bekannte) Ferricyanoferrat(II) dar: Abb. 3 zeigt, daß eine verhältnismäßig kurzdauernde Verfütterung von Berliner Blau in niedrigen Dosen den <sup>137</sup>Cs-Gehalt im Körper der Ratte stark herabsetzt.

Da Ferricyanoferrat(II) noch ein Kaliumion im Kristallgitter enthält und da seine Wirksamkeit mit isotopischer Verdünnung des <sup>137</sup>Cs abnimmt, lag bezüglich des Wirkungsmechanismus die Vermutung eines (offenbar weitgehend spezifischen) Ionenaustausches nahe; eine Annahme, die kürzlich durch chemische Untersuchungen (KOUŘÍM, RAIS und MILLION 1964) bestätigt wurde.

Da das extrem unlösliche Berliner Blau praktisch frei von toxischen Nebenwirkungen ist, sollte seiner Anwendung beim Menschen grundsätzlich nichts im Wege stehen. Die Frage, ob die im Vergleich zur Ratte größere Verweilzeit des <sup>137</sup>Cs beim Menschen einen Einfluß auf die Effektivität des Berliner Blau ausübt, kann noch nicht entschieden werden; das Norsk Hydros Institut for Krebtsforskning, Oslo, beabsichtigt, in Zusammenarbeit mit uns entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Bekanntlich erreicht der Fallout-<sup>137</sup>Cs-Gehalt des Körpers in bestimmten norwegischen Bevölkerungsgruppen recht hohe Werte, was mit Besonderheiten sowohl der Ernährung als auch des <sup>137</sup>Cs-Biozyklus zusammenhängt.

Daß die in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Versuche nur einige wenige Aspekte des gesamten Fragenkomplexes der Dekorporation der raten konnten und daß eine Vielzahl nicht minder wichtiger Fragen weiterer intensiver Forschung bedarf, braucht nicht besonders begründet zu werden. In erster Linie sind es die Dekorporation von Radiostrontium und die therapeutische Beeinflussung von radioaktiven Depots in der Lunge (als Folge der Inhalation unlöslicher Partikel), bei denen die bisherigen Untersuchungen über orientierende und noch keineswegs befriedigende Ansätze nicht hinausgekommen sind.

**Literatur.** BELKNAP, E.L.: Ind. Med. and Surg. **21**, 305 (1952). — CATSCH, A.: Federation Proc. **20**, Suppl. **10**, 206 (1961); — Radioactive metal mobilization in medicine. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1964a; — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exptl. Pathol. u. Pharmakol. **246**, 316 (1964b). — CATSCH, A., D. KH. LÉ, and D. CHAMBAULT: Int. J. Rad. Biol. **8**, 35 (1964). — CATSCH, A., H.E. PANY i I.P. TREGUBENKO: Fond. Ural. Filiala Akad. Nauk UdSSR, Sverdlovsk

1951. — CATSCH, A., u. E. v. WEDELSTAEDT: *Experientia* **21**, 210 (1965). — FOREMAN, H., and J. G. HAMILTON: *AECD-3247* (1951). — GUZAK, S. V.: *RFP-453* (1964). — HELLER, H.-J., u. A. CATSCH: *Strahlentherapie* **109**, 464 (1959). — KOUŘÍM, V., J. RAIS, and B. MILLION: *J. Inorg. & Nuclear Chem.* **26** (1964). — NIGROVIĆ, V.: *Int. J. Rad. Biol.* **7**, 307 (1963); — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exptl. Pathol. u. Pharmakol.* **249**, 246 (1964); — *Physics in Med. Biol.* **10**, 81 (1965). — NORWOOD, W. D.: *J. Occup. Med.* **4**, 130 (1962); —

In: *Diagnosis and treatment of radioactive poisoning*, p. 307. Vienna: IAEA 1963. — SCHUBERT, J.: *Ann. Rev. Nuclear Sci.* **5**, 369 (1955).

*Anschrift:* Prof. Dr. A. CATSCH  
Institut für Strahlenbiologie  
Kernforschungszentrum  
Karlsruhe  
Postfach 947